

**PRODUCTION METHOD OF ABSORBENT FOR REDUCING FIBRINOGEN AND/OR FIBRIN LEVEL, ABSORBENT, AND USE THEREOF FOR MANUFACTURING ABSORPTION DEVICE****Patent number:** JP2001316420**Publication date:** 2001-11-13**Inventor:** LEINENBACH HANS-PETER; MITSCHULAT HEIKE;  
METZGER WOLFGANG; OTTO VEIT; HEPPER  
MARTIN**Applicant:** FRESENIUS HEMOCARE GMBH**Classification:****- international:** C08F8/32; A61L2/04; A61M1/16; A61M1/36; B01D39/02;  
B01J20/26; B01J20/30; C08F220/12; C08F220/32;  
C08F220/56**- european:****Application number:** JP20010066671 20010309**Priority number(s):****Also published as:**

E P1132129 (A1)



US 6712978 (B2)



US 2002028888 (A1)



DE 10011482 (A1)

**Report a data error here****Abstract of JP2001316420****PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a method for producing an absorbent which is used to reduce a fibrinogen and/or fibrin level in blood or serum.**SOLUTION:** The method is characterized in that a copolymer derived from a carrier material is aminated to activate and then treated with heat at a high temperature above 100 deg.C.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Patent Abstracts of Japan

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号  
特開2001-316420  
(P2001-316420A)

(43)公開日 平成13年11月13日(2001.11.13)

(51)Int.Cl.	識別記号	F I	テマコード(参考)
C 0 8 F 8/32		C 0 8 F 8/32	
A 6 1 L 2/04		A 6 1 L 2/04	Z
A 6 1 M 1/16	5 0 0	A 6 1 M 1/16	5 0 0
1/36	5 4 0	1/36	5 4 0
	5 4 5		5 4 5

審査請求 未請求 請求項の数15 O L (全 7 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2001-66671(P2001-66671)

(22)出願日 平成13年3月9日(2001.3.9)

(31)優先権主張番号 1 0 0 1 1 4 8 2. 2

(32)優先日 平成12年3月9日(2000.3.9)

(33)優先権主張国 ドイツ (D E)

(71)出願人 500430143

フレセニウス・ヘモケア・ゲゼルシャフ  
ト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツン  
グ

ドイツ連邦共和国、61352 パート・ホン  
ブルク・フォン・デア・ヘーエ、エルゼー  
クレーナー・シュトラッセ 1

(72)発明者 ハンス・ペーター、ライネンバッハ  
ドイツ連邦共和国トーライ、マウリティウ  
スリング、1

(74)代理人 100075812

弁理士 吉武 賢次 (外3名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 フィブリノーゲンおよび／またはフィブリンの濃度を減少させるための吸着剤の製造法、吸着剤、および吸着装置の製造のための吸着剤の使用

(57)【要約】

【課題】 血液または血漿中のフィブリノーゲンおよび／またはフィブリンの濃度を減少させるための吸着剤の製造法の提供。

【解決手段】 キャリアー物質から誘導されるコポリマーをアミノ化によって活性化した後、100℃より高い温度で熱処理を行う方法。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】キャリアー物質を提供し、キャリアー物質に共有結合したアルカリ性基を導入することによってキャリアー物質を活性化し、活性化したキャリアー物質を100℃より高い温度で熱処理する段階を含んでなる、血液または血漿中のフィブリノーゲンおよび／またはフィブリンの濃度を減少させるための吸着剤の製造法。

【請求項2】キャリアー物質が(メタ)アクリレートおよび／または(メタ)アクリル酸アミド由来のコポリマーである、請求項1に記載の方法。

【請求項3】(メタ)アクリレートおよび／または(メタ)アクリル酸アミド由来のコポリマーがエポキシド基を有する、請求項1または2に記載の方法。

【請求項4】コポリマーを懸濁重合によって製造する、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項5】コポリマーが、エチレングリコールジメタクリレートおよびグリシジルメタクリレートおよび／またはアリルグリシジルエーテルからの懸濁重合によって製造される統計学的コポリマーである、請求項4に記載の方法。

【請求項6】コポリマーが、モノマー単位の総重量に対してそれぞれの場合にモノマー単位

(A) 10～30重量%の量の(メタ)アクリル酸アミド、

(B) 30～80重量%の量のN, N'-メチレンビス(メタ)アクリル酸アミド、および

(C) 10～20重量%の量のアリルグリシジルエーテルおよび／またはグリシジルー(メタ)アクリレートの懸濁重合によって生成した統計学的コポリマーである、請求項4に記載の方法。

【請求項7】共有結合したアルカリ性基を導入して、キャリアー物質をアミノ化によって活性化する、請求項1～6のいずれか一項に記載の方法。

【請求項8】活性化したキャリアー物質の熱処理が121℃での殺菌処理である、請求項1～7のいずれか一項に記載の方法。

【請求項9】請求項1～8のいずれか一項に記載の方法によって製造した血液中のフィブリノーゲンおよび／またはフィブリンの濃度を減少させるための吸着剤。

【請求項10】血液または血漿中のフィブリノーゲンおよび／またはフィブリンの濃度を減少させるための吸着装置を製造するための、請求項1～8のいずれか一項に記載の方法によって製造した吸着剤の使用。

【請求項11】ハウジングと、ハウジングに収容されている請求項1～8のいずれか一項に記載の方法によって製造した吸着剤からなる、血液または血漿中のフィブリノーゲンおよび／またはフィブリンの濃度を減少させるための吸着装置。

【請求項12】吸着装置の容積が250～1250mlで

ある、請求項11に記載の吸着装置。

【請求項13】吸着装置が、頭部と同じ側に入口ゾーンを有し、ハウジングの底部に出口ゾーンを有する、請求項11または12に記載の吸着装置。

【請求項14】吸着装置がその出口ゾーンにフィルターを有する、請求項11～13のいずれか一項に記載の吸着装置。

【請求項15】フィルターが粒子フィルターである、請求項14に記載の吸着装置。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】本発明は、血液または血漿中のフィブリノーゲンおよび／またはフィブリンの濃度を減少させるための吸着剤の製造法であって、共有結合したアルカリ性基を導入することによってキャリアー物質を活性化し、次に活性化したキャリアー物質が100℃より高い温度で熱処理を行うことを特徴とする、方法に関するものである。更に、本発明は、この方法で製造した吸着剤、および血液または血漿中のフィブリノーゲンおよび／またはフィブリンの濃度減少を目的とする吸着装置の製造のための吸着剤の使用に関するものである。

【0002】吸着剤は、医学技術に広く行き渡っている。ドイツ国特許DE 3932971号明細書から知られているような、血液から低密度リポタンパク質(LDL)を除去するまたはその濃度を減少させる吸着剤を有する吸着装置は、しばしば報告されている。この報告には、一定の粒度および排除限界を有する有機キャリアーとしての吸着装置材料であって、その表面にLDL分子が結合しているリガンドを有するものが記載されている。

【0003】DE 19729591号明細書には、血液中のフィブリノーゲンの割合が高すぎることによって引起される疾患を治療または少なくともそれらを予防するためのフィブリノーゲンおよび／またはフィブリンのリガンドの使用が記載されている。DE 19729591号明細書の方法では、リガンドはフィブリノーゲンおよび／またはフィブリンに特異的に結合し、好ましくは3～10個のアミノ酸を有するペプチドである物質として定義される。

【0004】トリプトファンまたはフェニルアラニン吸着剤を用いる免疫吸着療法による血漿フィブリノーゲン、免疫グロブリンG(IgG)および免疫グロブリンM(IgM)の濃度の減少は、Artificial Organs, volume 20, No. 9 (1996), pp. 986-990から知られている。免疫吸着療法では、キャリアーとして休憩のポリビニルアルコール(PVA)ゲル粒子を有する吸着カラムが用いられる。それらの表面には、PVAゲル粒子がトリプトファンまたはフェニルアラニンをアミノ酸リガンドとして有しており、これはスパーサーを介してPVAに共有結合している。血球から分離される血漿は、吸着カラムによって運ばれた後、患者に戻される前に再度血

球と再統合される。この免疫吸着療法を用いて、フィブリノーゲン、IgGおよびIgMが同時に有意に減少する。

【0005】一方、吸着は疾患を改善する手段として臨床的に用いられてきてはいるが、吸着の選択性の要求は増してきている。これは、第一に、吸着装置はヒトにとって必要なあらゆるタンパク質あるいはそれらのできるだけ少数を吸着することを許容されないが、他方では、有害なタンパク質の濃度の減少が、患者にとって負担となる体外治療ができるだけ有効となるほど大きいことを意味する。

【0006】疾患の多くは、血液の微小循環の欠乏によることが以前より知られている。例えば、下記の表1に示す疾患が挙げられる。

【0007】表1:

CNS:

発作

TIA (一過性脳虚血発作)

PRIND (持続性可逆虚血性神経学的欠損)

CNSの慢性血管疾患

慢性頭蓋内灌流障害

慢性頭蓋外灌流障害

大脳血管灌流障害

痴呆

アルツハイマー病

重症中心眩暈(severe central vertigo)

目:

慢性灌流障害

急性血管閉塞

耳:

突然難聴

内耳性眩暈

メニエール病

肺:

原発性肺高血圧

血栓性の原発性肺高血圧

主要血管の血栓塞栓性疾患

心臓:

移植血管症(transplant vasculopathies)

急性心筋梗塞

不安定狭心症

心臓の小血管疾患

手術不能な重症冠状心疾患

心筋症

腹:

腹部狭心症

腎臓:

腎臓血管症

糸球体腎炎

慢性腎不全

末梢動脈閉塞疾患

急性血管閉塞

血管炎

敗血症性ショック

様々な起源、例えば、腫瘍の散剤性血管内凝固(DIC)

I+II型糖尿病

糖尿病性網膜症

糖尿病性神経障害

10 糖尿病性ネフロパシー

【0008】これまでは、これらの疾患はほとんどが薬剤で治療されてきており、この方法では、僅かに症状が見られなくなるに過ぎなかった。血液の微小循環およびレオロジーを処理し、影響を与えるのにこれまで知られていた方法は、血漿交換、ヘパリン誘導体外LDLコレステロール沈澱(HELP)、およびフィブリンおよび/またはフィブリノーゲンが特異的に結合するリガンドによるフィブリノーゲンの吸着からなっている。この種のリガンドの使用は、DE19729591号明細書に記載されている。好ましくは3~10個のアミノ酸を有し、特に好ましい配列がグリシン-プロリン-アルギニン-プロリン-Xであるといわれているペプチドが、リガンドとして引用される。

20 【0009】しかしながら、ペプチドの合成的製造は複雑で費用のかかる工程であり、リガンドとしての特異的吸着装置の使用は非常に高価となる。

【0010】更に、一定の長さより長いペプチドは抗体反応を誘発して、反復使用の後に、顕著な免疫反応を長期間生じることが出来る。実際に、免疫防御を減少させるには、できるだけ短いペプチドオリゴマーが用いられるが、免疫原性は完全に除外することはできない。更に、ペプチドの断片の人目に付かない放出である漏洩は特に危険であり、身体の固有構造の成分としてペプチドは生物活性分子であるからである。

【0011】Artificial Organs, volume 20, No. 9 (1996), pp. 986-990に記載されているように、免疫吸着療法は、PVAゲル粒子への結合にアミノ酸トリプトファンまたはフェニルアラニンを用いているので、これもまた複雑で費用がかかる。更に、この療法では、血漿から除くべきではないIgGおよびIgMのような物質が、フィブリノーゲンに匹敵する量で血漿から除かれる。

40 【0012】本発明の目的は、血液または血漿中のフィブリノーゲンおよび/またはフィブリン濃度を一層良好な除去比で減少させることを目的とする吸着剤の製造法を作成することによって、当該技術分野で知られている吸着剤より価格的に有効に製造することができるようにすることである。この方法では、吸着剤は生物分解性であり、免疫防御を引起さないものであるべきである。この目的は、請求項1に記載の方法によって達成される。

この方法の好ましい形態の態様、並びに血液または血漿中のフィブリノーゲンおよび/またはフィブリンの濃度減少を目的とする吸着装置の製造のための吸着剤の使用は、他の請求項に記載されている。

【0013】意外なことには、アルカリ性表面を有するキャリアー物質を有する吸着剤を次に100℃より高い温度で熱処理を施すと、これまで知られている総ての吸着剤よりも明らかに良好なフィブリノーゲン濃度の減少を引き起こし、処理の後には微小循環が改良されることを見出した。この有効性は、特に熱処理後のキャリアー物質の外部表面上のアミンおよび/またはアミド基によって増加する。これに関して、キャリアー物質が例えばアンモニアによる処理によって単にアミノ化されたか、またはアミンまたはアミド基を有しかつ100℃より高い温度、特に121℃で安定な共有結合した合成側鎖をキャリアー物質に導入したかによっては、差はない。100℃より高温での熱処理によって、末端位置または100℃より高い温度、特に121℃で安定な側鎖に配置されたアミンまたはアミド基を有する総ての既知吸着装置材料によって示されるフィブリノーゲン濃度の減少を増加させることができる。意外なことには、例えばアンモニアを用いて容易に行われる表面を単にアミノ化し、好ましくは次に熱活性化を行うことにより、優れたフィブリノーゲン結合能が得られる。従って、フィブリノーゲンに特異的に結合するリガンドや合成側鎖を導入する必要はない。

【0014】この方法を用いることによって、複雑で費用がかかる吸着剤を製造する必要がなくなる。

【0015】処理した血液は患者に戻さなければならずかつ敗血症や炎症を引き起こしてはならないため、殺菌することができること、特に熱によって、例えば121℃で殺菌することができることがこのような吸着剤の使用にとって重要である。この本発明の方法では、熱処理および殺菌を単一処理段階だけで同時に行うことができることが特に有利である。更に、本発明によって製造される吸着剤は、生体適合性である。

【0016】原則的には、ガラス、炭水化物、セファロース、シリカ、またはアクリレートとメタクリレートとのコポリマー並びにポリアミドのような有機マトリックスなど数種類のキャリアー物質が、本発明による方法での使用に適している。好ましくは、キャリアー物質は有機マトリックスからなり、(メタ)アクリレートおよび/または(メタ)アクリル酸アミドから誘導されるコポリマーが特に好ましい。これらはエポキシド基を有するのが好ましい。「(メタ)アクリル」という用語は、相当するアクリル酸並びにメタクリル酸化合物の両方を意味するものと考えられる。

【0017】本発明による吸着剤用のキャリアー物質として最も好ましいものは、モノマー単位の総重量に対してそれぞれの場合にモノマー単位

(A) 10~30重量%の量の(メタ)アクリル酸アミド、(B) 30~80重量%の量のN, N'-メチレンビス(メタ)アクリル酸アミド、および(C) 10~20重量%の量のアリルグリシジルエーテルおよび/またはグリシジル(メタ)アクリレートの重合によって生成した統計学的コポリマーである。

【0018】コポリマーは、好ましくは懸濁重合によって製造される。

【0019】このようなコポリマーは、Roehm GmbH [Ltd.]からEupergit C250LまたはEupergit FE162の名称で市販されている。

【0020】上記のコポリマー、またはオキシラン基(エポキシド基)を有する別の有機キャリアー物質、例えば、本発明の範囲内でも好ましく用いられ、エチレングリコールジメタクリレートおよびグリシジルメタクリレートおよび/またはアリルグリシジルエーテルの懸濁重合によって得たコポリマーを、キャリアー物質に共有結合したアルカリ性基、好ましくは窒素を含む基、最も好ましくはアミン基を導入することによって活性化する。活性化は、好ましくはアンモニアまたは第一アミンで行い、工程工学および費用節約を行わなければならない理由から、最も好ましいものは、アンモニア水溶液の利用である。

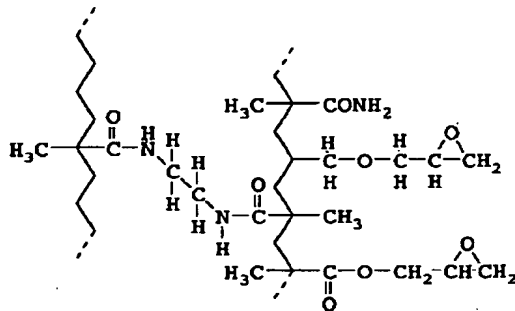
【0021】キャリアー物質は、球状の未凝集粒子、いわゆるビーズ、繊維または膜の形態で存在し、キャリアー物質の多孔性が表面積を増加させるようにすることができる。多孔性は、例えば、シクロヘキサノールまたは1-ドデカノールのような細孔形成物質を懸濁重合の反応混合物に添加することによって増強することができる。更に、多孔性キャリアー物質の排除限界が少なくとも $10^7$ ダルトンであるときには、フィブリノーゲンが血漿と共に細孔を透過して、アルカリ性基へ通じるようにすることができるのが有利である。

【0022】本発明のもう一つの有利な態様は、全血での本発明によって製造した吸着剤を用いることにある。この目的のため、キャリアー物質は、粒度範囲が50~250 $\mu\text{m}$ の未凝集球状粒子からなり、排除限界が少なくとも $10^7$ ダルトンである。結果として、血球は、吸着剤を含むカラムを詰まらせたりまたは不合理な数の細胞を保持または凝集することなく、吸着装置と接触することができる。これは、細胞がビーズの滑らかな外部表面に沿って滑り、その結果血小板接着はごく僅かしか起こらず、フィブリノーゲンを含む血漿は細孔中に浸透する機会を有するため、本発明によって製造した吸着剤の場合には排除限界と共にビーズの粒度および球形によって行うことができる。

【0023】結果として、血球の除去、単離血漿の処理、および血液成分の再統合のような体外段階は除かれ、その結果、工程の生体適合性が増強し、例えば、相補的活性化(complementary activation)の危険性はかな

り減少する。体外段階を除くことにより、処理時間が短縮され、工程が簡略化される結果、患者の安全性および満足のいく状態が達成される。

【0024】本発明によって製造した吸着剤を備えた吸着装置は、ハウジングであって、チューブまたはカラム状に組み入れられ、吸着剤を充填剤材料として含むものを有する。通過させる血液または血漿の通常量および本発明による吸着装置の効率に関して、この吸着装置は、好ましく50～1250mlの容積を有する。吸着装置は、個別的、二重または多重作業で用いることができる。2個以上の吸着装置の場合には、交互に一方の吸着装置に血液または血漿を供給し、他方の吸着装置を再生することができる。これにより、本発明によって製造した吸着剤を用いるときにはより高い効率を得られる。吸着剤を含む吸着装置は、好ましくは、頭部と同じ側に入口ゾーンであって、これを介して血液または血漿が吸着装置に送られる入口ゾーンを有し、この場合に、出口が吸着装置のハウジングの底部に見られるようになるハウジングを有するようなやり方で組込まれている。 \*



Eupergit コポリマー (Rohm社)

【0028】洗浄して乾燥したアミノ化（すなわち、活性化）したキャリア物質を、121℃で熱殺菌する。

【0029】バッチ法を用いて、この方法で得た吸着剤、すなわちそれぞれ121℃の熱処理を行ったまたは行っていない活性化したEupergitコポリマーを、それらのフィブリノーゲン結合特性について試験した。このため、クエン酸塩を20：1の比で加えて凝固防止を行ったそれぞれの試験についてのヒト血漿5mlを、吸着剤1g（乾燥重量）と共にローラーミキサー上で室温にて1時間インキュベーションした。インキュベーション前およびインキュベーション後に、上清中のフィブリノーゲン含量を凝固計（BCS, Behring社製）上でCLAUSS法（Clauss, A., フィブリノーゲン測定のための迅速凝固生理学の方法(Quick clotting physiologymethod for determining fibrinogen: Acta Haematologica (1957) 17, 237-246)を用いて上清を濁度測定法によって測定した。結合能は、インキュベーション前の値および後の値の差から誘導する。例1において、初期フィブリノーゲン濃度は3.33mq/ml血漿であった。

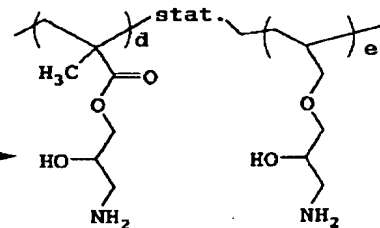
【0030】フィブリノーゲンの減少、すなわちmq/ml

\*【0025】例えば、処理した血液または血漿と共に患者の循環系に戻される吸着剤材料から生じる物質のような望ましくない物質を防止するため、フィルターが好ましくは吸着装置の出口に設置される。このフィルターは、好ましくは粒子フィルターである。

【0026】例えば、本発明による方法の2つの形態の態様を、以下に示す。

【0027】例1：12.5%アンモニア水溶液100mlをRoehm GmbH社製のEupergit C250L(LotNo. 1690419573)10g乾燥重量に加え、タンブラー上で室温にて4時間インキュベーションした。次に、アミノ化キャリア物質を蒸留水200mlずつを用いて10回洗浄する。メタクリル酸アミド、アリルグリシジルエーテル、グリシジルメタクリレート、およびN, N'-メチレンビス（メタクリル酸アミド）からのコポリマーであるEupergitのアミノ化を下式におけるように図解的に示すことができる。

【化1】



アルカリ性基（アミノ基）を有するキャリア物質

ゲル（キャリア物質）でのフィブリノーゲン結合を、それぞれ熱処理したまたはしていない非活性化および活性化吸着剤と比較して示すと図1に示すとおりである。

【0031】図1において、1は、Eupergit（アミノ化）4.79mq/mlのゲルに対応し、2は、Eupergit（アミノ化、熱活性化）11.13mq/mlのゲルに対応し、3は、Eupergit（活性基なし）1.8mq/mlのゲルに対応し、4は、Eupergit（活性基なし、熱活性化）1.7mq/mlのゲルに対応する。

【0032】このグラフは、アミノ化されていないキャリア物質とは対照的に、アミノ基を有するキャリア物質のフィブリノーゲン結合が有意に大きいことを示している。これは更に、活性化（アミノ化）したキャリア物質の熱処理によりフィブリノーゲン結合能は著しく増加するが、活性化されていないキャリア物質の熱処理では追加の結合能は得られないことも示している。

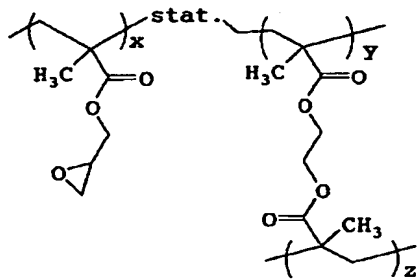
【0033】例1を反復して行った結果は図2に示すとおりである。ここでは、初期フィブリノーゲン濃度は2.6mq/ml血漿である。上記の知見を確認した。

【0034】図2において、1は、Eupergit（アミノ

化) 4.79mg/mlのゲルに対応し、2は、Eupergit (アミノ化、熱活性化) 11.13mg/mlのゲルに対応し、3は、Eupergit (活性基なし) 1.8mg/mlのゲルに対応し、4は、Eupergit (活性基なし、熱活性化) 1.7mg/mlのゲルに対応する。

#### 【0035】例2

エチレングリコールジメタクリレートをグリシジルメタクリレートと反応させることによるキャリアー物質の製造



エチレングリコールおよびグリシジルメタクリレートからの架橋ポリマー (図解表現)

【0039】活性化 (アミノ化) したコポリマーの一部を、121℃で加熱殺菌した、すなわち熱活性化した。

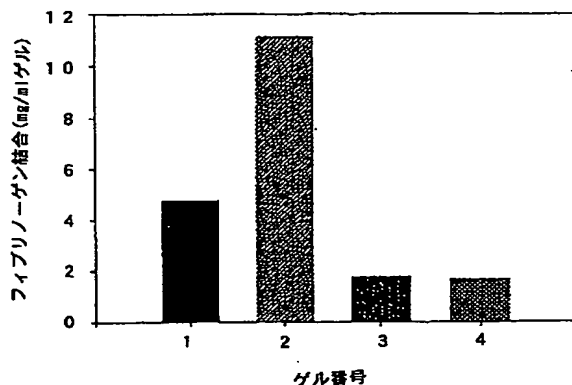
【0040】例1に記載したのと同じ方法を用いて、このようにして得られた吸着剤、すなわちアミノ化しているが熱活性化していないコポリマー、およびアミノ化し熱活性化したコポリマーのフィブリノーゲン結合特性を試験した。初期フィブリノーゲン濃度は、例2では2.8mg/ml血漿であった。

【0041】フィブリノーゲンの減少、すなわちフィブリノーゲン結合を、mg/mlキャリアー物質で示すと図3

【0042】図3において、1は、吸着剤 (アミノ化) 7.48mg/mlに対応し、2は、吸着剤 (アミノ化、熱活性化) 15.08mg/mlに対応する。

【0043】このグラフは、エチレングリコールジメタ

【図1】

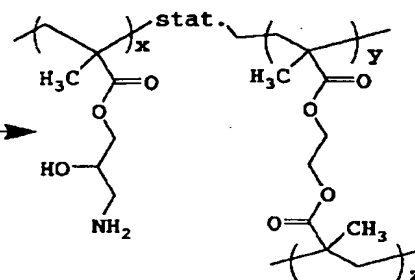


\* 【0036】WO95/26988号明細書の例11に記載の方法を用いて、キャリアー物質を製造した。

【0037】このようにして得られたキャリアー物質を、上記例1に記載の方法でアンモニア水溶液を用いて活性化した。アミノ化 (活性化) したキャリアー物質を、下記の図解表現で示される。

#### 【0038】

#### 【化2】



活性化コポリマー (図解表現)

※クリレートとグリシジルメタクリレートからのアミノ化したコポリマーを熱活性化すると、フィブリノーゲン結合能が有意に大きくなることを示している。例2を反復した結果は図4に示すとおりである。ここでは、初期フィブリノーゲン濃度は、3.5mg/ml血漿であった。例2からの上記の知見は、完全に確かめられた。

【0044】図3において、1は、吸着剤 (アミノ化) 7.48mg/mlに対応し、2は、吸着剤 (アミノ化、熱活性化) 15.08mg/mlに対応する。

#### 【図面の簡単な説明】

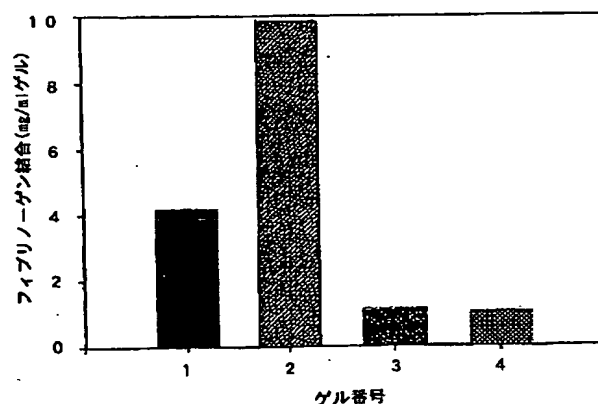
【図1】吸着剤のフィブリノーゲン結合能を示す図。

【図2】吸着剤のフィブリノーゲン結合能を示す図。

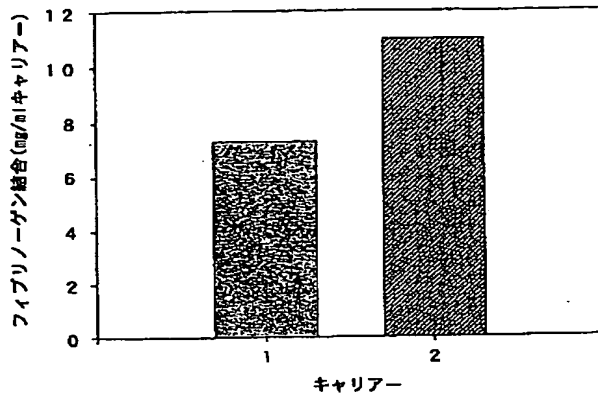
【図3】吸着剤のフィブリノーゲン結合能を示す図。

【図4】吸着剤のフィブリノーゲン結合能を示す図。

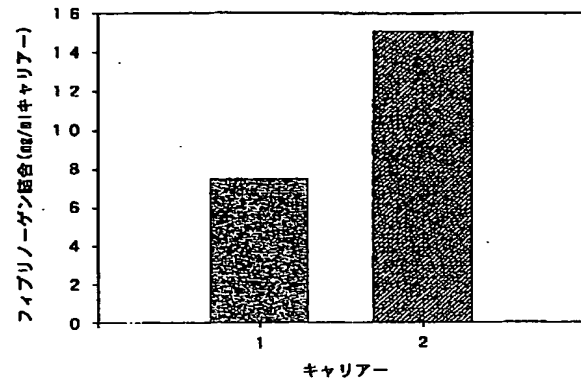
【図2】



【図3】



【図4】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

テマコード (参考)

B 0 1 D 39/02

B 0 1 D 39/02

B 0 1 J 20/26

B 0 1 J 20/26

H

20/30

20/30

C 0 8 F 220/12

C 0 8 F 220/12

220/32

220/32

220/56

220/56

(72)発明者 ハイケ、ミットシュラート  
ドイツ連邦共和国ザンクト、ベンデル、  
ツ、デン、アイヒェン、2

(72)発明者 ファイト、オットー  
ドイツ連邦共和国ザンクト、ベンデル、ド  
レスナー、シュトラッセ、2

(72)発明者 ウォルフガング、メッツガー  
ドイツ連邦共和国ザールブリュッケン、バ  
イデンシュトラッセ、19

(72)発明者 マルチン、ヘッバー  
ドイツ連邦共和国ノイシュタット、クルブ  
ファルツシュトラッセ、44